

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

16.08.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年10月 1日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-342761  
[ST. 10/C]: [JP2003-342761]

REC'D 07 OCT 2004

WIPO PCT

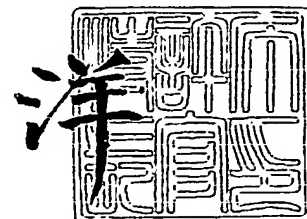
出 願 人  
Applicant(s): 日産化学工業株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

2004年 9月24日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



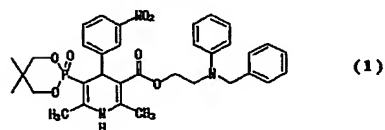
【書類名】 特許願  
【整理番号】 4597000  
【提出日】 平成15年10月 1日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07B 57/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質  
                                科学研究所内  
    【氏名】 高田 泰孝  
【発明者】  
    【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質  
                                科学研究所内  
    【氏名】 松本 浩郎  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000003986  
    【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社  
    【代表者】 藤本 修一郎  
    【電話番号】 047-465-1120  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 005212  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



で表される化合物のラセミ体の過飽和溶液に、式 (1) で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体の結晶を加えて、結晶を析出させるか、又は、式 (1) で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体が過剰に存在する過飽和溶液に、過剰に存在する光学活性体の結晶を加えて、結晶を析出させることを特徴とする、式 (1) で表される化合物の光学活性体の製造方法。

## 【請求項 2】

溶媒がアルコール類又はエステル類である請求項 1 記載の光学活性体の製造方法。

## 【請求項 3】

式 (1) で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体が過剰に存在する混合体を結晶化させ、母液中の過剰となる光学活性体が、結晶とは逆となることを特徴とする、式 (1) で表される化合物の光学活性体の精製方法。

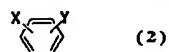
## 【請求項 4】

溶媒がアルコール類又はエステル類である請求項 3 記載の光学活性体の精製方法。

## 【請求項 5】

式 (2)

【化 2】



(式中、X及びYは同じかまたは異なって水素原子、C<sub>1</sub>-3 アルキル基、ハロゲン原子又はC<sub>1</sub>-3 アルコキシ基を示す。) で表される芳香族炭化水素を溶媒として使用し、一方の光学活性体が過剰に存在する、式 (1) で表される化合物の混合体を結晶化させ、生成した結晶を取り除いた後の母液から光学純度の高い、式 (1) で表される化合物の光学活性体を得ることを特徴とする、式 (1) で表される化合物の光学活性体の製造方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性なジヒドロピリジンホスホン酸エステルの製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗高血圧薬、狭心症治療薬として有用な、エホニジピン (2-[Benzyl(phenyl)amino]ethyl 5-(5,5-Dimethyl -2- oxo -1,3,2-dioxaphosphorinan -2- yl) -1,4- dihydro -2,6- dimethyl -4- (3- nitrophenyl) -3-pyridinecarboxylate) の効率的な光学活性体の製造方法に関する。

【0002】

詳細には、優先晶析法による、効率的なエホニジピンの光学活性体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0003】

エホニジピン (2-[ Benzyl( phenyl )amino ]ethyl 5-( 5,5- Dimethyl -2- oxo -1,3 ,2-dioxaphosphorinan -2- yl ) -1,4- dihydro -2,6- dimethyl -4- ( 3- nitrophenyl )-3- pyridinecarboxylate) は抗高血圧薬、狭心症治療薬として上市されており、その降圧活性は一方の光学活性体 (S(+)) によるものであることが既に明らかにされている (例えば、特許文献 1 及び非特許文献 1 参照。 )。

【0004】

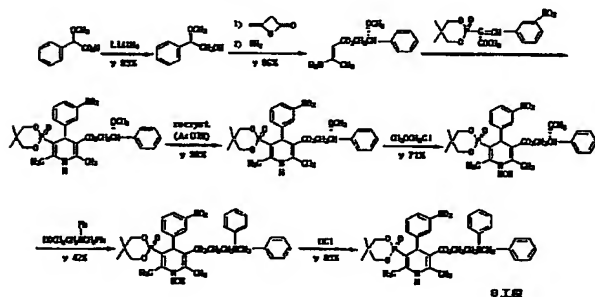
エホニジピンの光学活性体の製造法としては以下の3つの方法が既に報告されている。

(1) 下記の図 1 で示される、(2S) -2- Methoxy -2- phenylethyl (4S) -5- (5,5-Dimethyl -2- oxo-1,3,2- dioxaphosphorinan -2- yl) -1,4- dihydro -2,6- dimethyl -4- (3-nitrophenyl) -3- pyridine - carboxylate を経由するジアステレオマー分割法 (例えば、特許文献 2 及び非特許文献 2 参照。 )。

【0005】

【化 1】

図 1 ジアステレオマー分割法



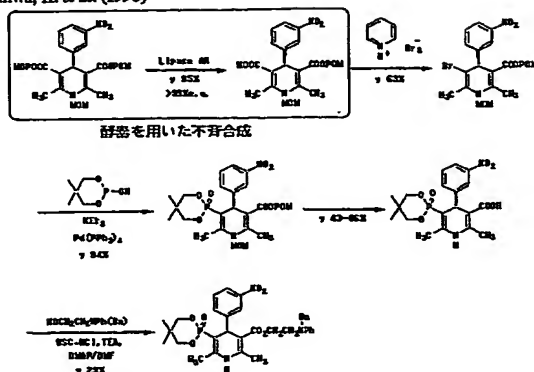
【0006】

(2) 下記の図 2 に示した酵素を利用した製造法 (例えば、非特許文献 3 及び非特許文献 4 参照。 )。

【0007】

## 【化2】

図2 酵素による不斉合成法

Achiwa, K. *et al.* (1996)

## 【0008】

(3) 光学異性体分離カラムを用いて光学分割する方法（例えば、非特許文献5参照。）

【特許文献1】特開昭63-233992号公報

【特許文献2】特開平02-011592号公報

【非特許文献1】Y. Masuda, T. Sakai, M. Sakasita, M. Takeguti, T. Takahashi, C. Arakawa, M. Hibi, S. Tanaka, K. Shigenobu, and Y. Kasuya, Jpn. J. Pharmacol., 48, p.266(1988).

【非特許文献2】R. Sakoda, H. Matsumoto, K. Seto, Chem. Pharm. Bull., 40(9), p.2377(1992)

【非特許文献3】T. Kato, M. Teshima, H. Ebiike, and K. Achiwa: Chem. Pharm. Bull., 44, p.1132 (1996)

【非特許文献4】H. Ebiike, Y. Yamazaki, and K. Achiwa: Chem. Pharm. Bull., 43, p.1251 (1995)

【非特許文献5】プロセスケミストリーの新展開（2003）、p253、シーエムシー出版  
監修：日本プロセス化学会

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0009】

(1) のジアステレオマー分割法は使用する光学活性アルコールが高価であり、工程が長く、エステル交換の収率が低いこと、保護基の脱着を含むことなどから工業的な製造法としては不適である。

## 【0010】

(2) の酵素を用いた製造法（不斉合成）も光学活性なジヒドロピリジン-ジカルボキシレートを得る工程の収率は良好だが、エホニジピンの光学活性体に誘導するためには多段階を要し、工業的製造法の観点からはエステル交換の収率が低い、資材が高価であるなどの欠点を有している。

## 【0011】

(3) の光学異性体分離カラムを用いる光学分割法は工業的にも応用可能な技術ではあるものの、高価な充填剤を使用すること、大量に溶媒を使用すること、特殊な設備（疑似移動床システム）を必要とするなどの問題点を抱えている。

## 【0012】

本発明が解決しようとする課題は経済性に優れたエホニジピンの光学活性体の工業的製造法の確立である。

【課題を解決するための手段】

## 【0013】

我々は効率的なエホニジピンの光学活性体の製造方法を鋭意検討した結果、エホニジピ

ンがラセミ混合物であること及び優先晶析を行うことにより容易に光学活性体が製造できることを見出し、本発明を完成させた。

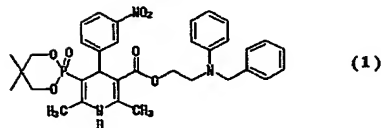
【0014】

即ち、本発明は、

1. 式(1)

【0015】

【化3】



【0016】

で表される化合物のラセミ体の過飽和溶液に、式(1)で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体の結晶を加えて、結晶を析出させるか、又は、式(1)で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体が過剰に存在する過飽和溶液に、過剰に存在する光学活性体の結晶を加えて、結晶を析出させることを特徴とする、式(1)で表される化合物の光学活性体の製造方法、

2. 溶媒がアルコール類又はエステル類である 1. 記載の光学活性体の製造方法、

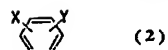
3. 式(1)で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体が過剰に存在する混合体を結晶化させ、母液中の過剰となる光学活性体が、結晶とは逆となることを特徴とする、式(1)で表される化合物の光学活性体の精製方法、

4. 溶媒がアルコール類又はエステル類である 3. 記載の光学活性体の精製方法、

5. 式(2)

【0017】

【化4】



【0018】

(式中、X及びYは同じかまたは異なって水素原子、C<sub>1-3</sub>アルキル基、ハロゲン原子又はC<sub>1-3</sub>アルコキシ基を示す。)で表される芳香族炭化水素を溶媒として使用し、一方の光学活性体が過剰に存在する、式(1)で表される化合物の混合体を結晶化させ、生成した結晶を取り除いた後の母液から光学純度の高い、式(1)で表される化合物の光学活性体を得ることを特徴とする、式(1)で表される化合物の光学活性体の製造方法、に関するものである。

【0019】

優先晶析法は種晶さえあればラセミ体を再結晶するのと同等の手軽さで光学活性体を得ることができ、工業的かつ経済的な観点から極めて有用な方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

【0021】

尚、本明細書中、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「c」はシクロを意味する。

【0022】

本明細書中に記載する各置換基を説明する。

【0023】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

【0024】

C<sub>1-3</sub>アルキル基としては、直鎖、分岐もしくは環状であってよく、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル及びc-プロピルが挙げられる。

## 【0025】

C<sub>1-3</sub>アルコキシ基としては、直鎖、分岐もしくは環状であつてよく、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ及びc-プロポキシが挙げられる。

## 【0026】

本発明に使用する、式(1)で示される化合物のラセミ体は、特開昭63-233992号公報に記載された製造方法に従つて、容易に製造することができる。

## 【0027】

本発明で使用する、式(1)で示される化合物の光学活性体の結晶は、特開平02-011592号公報に記載の製造方法又は光学異性体分離カラムによる光学分割法などを用いて製造することができる。

## 【0028】

本発明の、式(1)で表される化合物の光学活性体の製造方法は、式(1)で表される化合物のラセミ体の過飽和溶液に、式(1)で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体の結晶を加えて、結晶を析出させるか、又は、式(1)で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体が過剰に存在する過飽和溶液に、過剰に存在する光学活性体の結晶を加えて、結晶を析出させることにより達成される。

## 【0029】

上記の過飽和溶液は、式(1)で表される化合物のラセミ体又はどちらか一方の光学活性体が過剰に存在する混合体を適当な溶媒に加熱溶解した後に冷却する方法、溶液を濃縮する方法、あるいは溶解度を減少させるような溶媒を添加する方法等、常法に従つて調製することができる。

## 【0030】

一方の光学活性体が過剰に存在する混合体を用いて、式(1)で表される化合物の光学活性体を製造する際は、必ずしも光学活性体の結晶を外部から加える必要はなく、自然晶析によつても光学分割が進行する。

## 【0031】

式(1)で表される化合物の光学活性体の製造方法に用いる溶媒としては、式(1)で表される化合物が適当な溶解度を示すものであれば、特に限定はしないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、1-プロパノール及び2-プロパノール等のアルコール類、酢酸エチル等のエステル類、メチルイソブチルケトン及びアセトン等のケトン類、n-ヘキサン、n-ヘプタン及びシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、イソプロピルエーテル及びテトラヒドロフラン等のエーテル類、ジクロロメタン及びクロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒並びにこれらの任意の割合による2種以上の混合溶媒を使用することができる。

## 【0032】

好ましい溶媒としては、例えば、アルコール類及びエステル類が挙げられ、又、例えば、アルコール類が挙げられ、又、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、2-プロパノール及び酢酸エチルが挙げられ、又、例えば、メチルアルコール及びエチルアルコールが挙げられ、又、例えば、メチルアルコールが挙げられる。

## 【0033】

使用する溶媒の量は、式(1)で表される化合物のラセミ体又はどちらか一方の光学活性体が過剰に存在する混合体が過飽和になる範囲の量であれば特に制限はないが、使用量を多くしすぎると得られる結晶の量が少なくなり、使用量を少なくしすぎると得られた結晶の光学純度が低くなることが懸念されるため、適当な範囲で行うことが好ましい。

## 【0034】

式(1)で表される化合物の溶解度が溶媒によって異なるので、適当な溶媒の使用量の範囲を一概に決定することはできないが、例えば、アルコール類及びエステル類を溶媒として使用する場合は、式(1)で表される化合物のラセミ体又はどちらか一方の光学活性体が過剰に存在する混合体の使用量に対して、好ましくは10~50質量倍、より好ましくは15~30質量倍の範囲である。

## 【0035】

加える式(1)で表される化合物の光学活性体の結晶の添加量、粒度には制限はないが、通常は溶液中の式(1)で表される化合物のラセミ体又はどちらか一方の光学活性体が過剰に存在する混合体に対し、0.1~20質量%、好ましくは0.5~5質量%の結晶を砕いた粉末を用いるのが適当である。

## 【0036】

過飽和溶液を加熱溶解で調製する際の温度は、特に制限はなく、室温~溶媒の沸点まで可能であるが、用いる溶媒に対する式(1)の化合物の溶解度に従って、安定過飽和溶液が得られるように調節する必要がある。

## 【0037】

例えば、アルコール類及びエステル類を溶媒として使用する場合は、使用する溶媒の量により異なるが、50℃~溶媒の沸点の範囲となる場合が多い。

## 【0038】

式(1)で表される化合物の光学活性体の結晶を添加する際の温度も、使用する溶媒の種類及び使用量のより変化するため、一概には決定できないが、例えば、アルコール類及びエステル類を溶媒として使用する場合は、40~60℃の範囲で、操作ができるように設定するのが好ましい。

## 【0039】

結晶を析出させる際の温度も、使用する溶媒の種類及び使用量のより変化するため、一概には決定できないが、例えば、アルコール類及びエステル類を溶媒として使用する場合は、20~40℃で行うのが好ましい。

## 【0040】

結晶を析出させる際の時間の時間は、ある程度の光学純度が確保できる範囲であれば特に限定はしないが、30分~5時間程度行えば十分である。

## 【0041】

又、結晶を析出させる際の方法としては、静置で行う方法、攪拌下で行う方法等が挙げられるが、攪拌下で行うのが好ましい。

## 【0042】

式(1)で表される化合物の光学活性体を工業的に製造する際は、交互に逆の光学活性体を分割する回分法、カラム内に種晶を存在させ、過飽和溶液を連続的に流入させる連続法、また、一方の光学活性体と他方の光学活性体のある間隔を持った場所に種晶として浸せきし、同時にそれぞれの種晶を成長させる方法等、優先晶析法として既知である種々の方法を用いることができる。

## 【0043】

このようにして得られた光学活性体は光学純度が不十分な場合には再結晶等によりさらに光学純度を上げることができる。

## 【0044】

この場合、再結晶した母液中の過剰となる光学活性体が、結晶とは逆となるため、精製の効率という点では極めて効率の良い方法であると言える。

## 【0045】

又、本発明の、式(1)で表される化合物の光学活性体の製造方法により得られた結晶を用いなくても、式(1)で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体が過剰に存在する混合体を結晶化させることにより、同様に効率よく精製することができる。(即ち、母液中の過剰となる光学活性体が、結晶とは逆となる。)

該精製方法は、式(1)で表される化合物の光学純度の高い混合体を精製する際に、特に有効な手段であり、例えば、光学純度が70% ee以上、好ましくは、80% ee以上の場合に有効な方法である。

## 【0046】

該精製方法に使用する溶媒は、式(1)で表される化合物が適当な溶解度を示すものであれば、特に限定はしないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、1-プロパ



ノール及び2-プロパノール等のアルコール類、酢酸エチル等のエステル類、メチルイソブチルケトン及びアセトン等のケトン類、n-ヘキサン、n-ヘプタン及びシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、イソプロピルエーテル及びテトラヒドロフラン等のエーテル類、ジクロロメタン及びクロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒並びにこれらの任意の割合による2種以上の混合溶媒を使用することができる。

【0047】

好ましい溶媒としては、例えば、アルコール類及びエステル類が挙げられ、又、例えば、アルコール類が挙げられ、又、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、2-プロパノール及び酢酸エチルが挙げられ、又、例えば、メチルアルコール及びエチルアルコールが挙げられ、又、例えば、メチルアルコールが挙げられる。

【0048】

又、結晶化の条件も種晶を用いない以外は、式(1)で表される化合物の光学活性体の製造方法と同様にして行うことができる。

【0049】

式(1)で表される化合物は、芳香族炭化水素類から結晶化を行うと、ラセミ体の溶媒和物として結晶が生成するものの、式(1)で表される化合物の光学活性体は、溶媒和物を形成しない。

【0050】

生成した、式(1)で表される化合物のラセミ体の溶媒和物の結晶は、使用した芳香族炭化水素類への溶解度が極めて低いために、該結晶を取り除いた母液から、純度の高い、式(1)で表される化合物の光学活性体を製造することができる。

【0051】

式(1)で表される化合物のラセミ体の溶媒和物を形成しうる芳香族炭化水素類としては、式(2)

【0052】

【化5】



(2)

【0053】

(式中、X及びYは同じかまたは異なって水素原子、C<sub>1</sub>-3アルキル基、ハロゲン原子又はC<sub>1</sub>-3アルコキシ基を示す。)で表される芳香族炭化水素類が挙げられる。

【0054】

好ましい、芳香族炭化水素類としては、トルエン及びキシレンが挙げられる。

【0055】

使用する溶媒の量は、式(1)で表される化合物のどちらか一方の光学活性体が過剰に存在する混合体が過飽和になる範囲の量であれば特に制限はないが、式(1)で表される化合物のどちらか一方の光学活性体が過剰に存在する混合体の使用量に対して、好ましくは10~50質量倍の範囲である。

【0056】

式(1)で表される化合物のラセミ体の溶媒和物の結晶を析出させる際は、通常、種晶を加える必要はないが、種晶として式(1)で表される化合物のラセミ体の溶媒和物の結晶を加えることもできる。

【0057】

種晶として式(1)で表される化合物のラセミ体の溶媒和物の結晶を加える場合の、添加量、粒度には制限はないが、通常は溶液中の式(1)で表される化合物のラセミ体又はどちらか一方の光学活性体が過剰に存在する混合体に対し、0.1~20質量%、好ましくは0.5~5質量%の結晶を砕いた粉末を用いるのが適当である。

【0058】

過飽和溶液を加熱溶解で調製する際の温度は、特に制限はなく、室温~溶媒の沸点まで

可能であるが、用いる溶媒に対する式(1)の化合物の溶解度に従って、安定過飽和溶液が得られるように調節する必要がある。

【0059】

使用する溶媒の種類・量により異なるが、50℃～溶媒の沸点の範囲となる場合が多い。

【0060】

種晶として式(1)で表される化合物のラセミ体の溶媒和物の結晶を加える場合の温度は、40～60℃の範囲で操作ができるように設定するのが好ましい。

【0061】

結晶を析出させる際の温度は、0～40℃で行うのが好ましい。

【0062】

結晶を析出させる際の時間の時間は、ある程度の光学純度が確保できる範囲であれば特に限定はしないが、30分～5時間程度行えば十分である。

【0063】

又、結晶を析出させる際の方法としては、静置で行う方法、攪拌下で行う方法等が挙げられるが、攪拌下で行うのが好ましい。

【実施例】

【0064】

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0065】

尚、実施例に使用した式(1)で表される化合物の光学活性体は、特開昭63-233992号公報の実施例25に記載の方法に従って、式(1)で表される化合物のラセミ体を合成した後、光学異性体分離カラムでHPLC分取したものをを用いた。

HPLC分取条件

カラム: CHIRALCEL OC (ダイセル化学工業(株) 社製)

カラムサイズ: 20 cm  $\phi$   $\times$  50 cm

溶離液: メタノール

カラム温度: 室温

流速: 760 mL/min

【0066】

又、各実施例において得られた、式(1)で表される化合物の光学活性体の光学純度は光学異性体分離用HPLCカラム(CHIRALCEL OC、 $\phi$  4.6 $\times$ 250mm)を用い、溶離液メタノール、温度40℃、流速1.0mL/min、UV検出(254nm)の条件で分析した。

【0067】

実施例1 (溶媒: MeOH)

式(1)で表される化合物のラセミ体1.00 gをMeOH 25.0 gに62℃で溶解後、20分かけて53℃まで冷却した。ここへ式(1)で表される化合物の光学活性体10mg((+)体: 100%ee)を接種し、33℃まで45分かけて冷却後、30～33℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取後、50℃で減圧乾燥し、光学純度88.37%eeの式(1)で表される化合物の光学活性体((+)体)を淡黄色結晶として144.8 mg得た。一方、ろ液を濃縮し、式(1)で表される化合物の光学活性体((-)体)を黄色泡状物として771.6 mg、光学純度13.33%eeで得た。

【0068】

実施例2 (溶媒: EtOH)

式(1)で表される化合物のラセミ体1.00 gをEtOH 25.0 gに73℃で溶解後、20分かけて53℃まで冷却した。ここへ式(1)で表される化合物の光学活性体10mg((+)体: 100%ee)を接種し、35℃まで45分かけて冷却後、34～35℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取後、50℃で減圧乾燥し、式(1)で表される化合物の光学活性体((+)体)を光学純度11.42%eeの淡黄色結晶として414.3 mg得た。一方、ろ液を濃縮し、式(1)

で表される化合物の光学活性体（（－）体）を黄色泡状物として 571.4 mg、光学純度 4.3 5%ee で得た。

【0069】

実施例 3 （溶媒：1-PrOH）

式（1）で表される化合物のラセミ体 1.00 g を 1-PrOH 25.0 g に 87℃で溶解後、55 分かけて 47℃まで冷却した。ここへ式（1）で表される化合物の光学活性体 10mg（（＋）体：100%ee）を接種し、30℃まで 50 分かけて冷却後、同温にて 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、50℃減圧乾燥して、式（1）で表される化合物の光学活性体（（＋）体）を光学純度 52.49%ee の淡黄色結晶として 209.9 mg 得た。一方、ろ液を濃縮し、式（1）で表される化合物の光学活性体（（－）体）を黄色泡状物として 790mg、光学純度 15.45%ee で得た。

【0070】

実施例 4 （溶媒：AcOEt で実施）

式（1）で表される化合物のラセミ体 1.00 g を AcOEt 30.0 g に 73℃で溶解後、20 分かけて 42℃まで冷却した。ここへ式（1）で表される化合物の光学活性体 10mg（（＋）体：100%ee）を接種し、20℃まで 40 分かけて冷却後、同温にて 40 分攪拌した。析出した結晶をろ取し、50℃で減圧乾燥して、式（1）で表される化合物の光学活性体（（＋）体）を光学純度 93.00%ee の淡黄色結晶として 87.4 mg 得た。一方、ろ液を濃縮し、式（1）で表される化合物の光学活性体（（－）体）を黄色泡状物として 920mg、光学純度 9.14 %ee で得た。

【0071】

実施例 5 （繰り返し優先晶出）

式（1）で表される化合物のラセミ体 5.00 g を MeOH 125 g に 62℃で溶解後、30 分かけて 51℃まで冷却した。ここへ式（1）で表される化合物の光学活性体 50mg（（＋）体：100%ee）を接種し、80 分かけて 30℃まで冷却、同温にて 60 分攪拌した。析出した結晶をろ取し、50℃で減圧乾燥して、式（1）で表される化合物の光学活性体（（＋）体）を光学純度 89.97%ee の淡黄色結晶として 0.568 g 得た。また、ろ液中には光学純度 12.04 %ee の式（1）で表される化合物の光学活性体（（－）体）が存在した。このろ液に式（1）で表される化合物のラセミ体 0.602g を加え、63℃で加熱溶解し、50 分かけて 50℃まで冷却した。ここへ式（1）で表される化合物の光学活性体 50 mg（（－）体：100%ee）を接種し、75 分かけて 30℃まで冷却後、同温にて 60 分攪拌した。析出した結晶をろ取し、50℃で減圧乾燥して、式（1）で表される化合物の光学活性体（（－）体）を光学純度 86.9 2%ee の淡黄色結晶として 1.364 g 得た。また、ろ液中には光学純度 17.87%ee の式（1）で表される化合物の光学活性体（（＋）体）が存在した。このろ液に式（1）で表される化合物のラセミ体 1.360g、MeOH 15.0 g を加え、再度 63℃で加熱溶解した後、35 分かけて 54℃まで冷却した。ここへ式（1）で表される化合物の光学活性体 50 mg（（＋）体：100%ee）を接種し、55 分かけて 30℃まで冷却後、同温にて 55 分攪拌した。析出した結晶をろ取し、50℃で減圧乾燥して、式（1）で表される化合物の光学活性体（（＋）体）を光学純度 93.05%ee の淡黄色結晶として 1.270 g 得た。また、ろ液中に光学純度 14.23% e の式（1）で表される化合物の光学活性体（（－）体）が存在した。

【0072】

実施例 6 （再結晶による精製その 1）

式（1）で表される化合物の光学活性体（（＋）体：100%ee）899.6 mg、式（1）で表される化合物のラセミ体 100.2 mg を混合し、EtOH 25.0 g に 77℃で溶解させた時の光学純度は 88.80%ee であった。これを 35 分かけて 28℃まで冷却、更に 45 分かけて 23℃まで冷却し、析出した結晶をろ取し、50℃で減圧乾燥して、式（1）で表される化合物の光学活性体（（＋）体）を光学純度 99.71%ee の淡黄色結晶として 891 mg 得た。また、ろ液を濃縮し、式（1）で表される化合物の光学活性体（（－）体）を黄色泡状物として 0.1 0 g、光学純度 7.42%ee で得た。

【0073】

## 実施例 7 (再結晶による精製その 2)

式 (1) で表される化合物の光学活性体 ( (+) 体 : 100%ee ) 80.6 mg、式 (1) で表される化合物のラセミ体 420.4 mg を混合し、EtOH 12.5 g に 76℃ で溶解させたときの光学純度は 16.70%ee であった。これを 40 分かけて 5℃ 以下に冷却し、同温で 30 分攪拌した。析出した結晶をろ取し、50℃ で減圧乾燥して式 (1) で表される化合物の光学活性体 ( (+) 体 ) を光学純度 26.01%ee の黄色固体として 371.7 mg 得た。また、ろ液を濃縮し、式 (1) で表される化合物の光学活性体 ( (-) 体 ) を黄色泡状物として 0.12 g、光学純度 7.55%ee で得た。

【0074】

## 実施例 8 (トルエン晶析による精製)

式 (1) で表される化合物の光学活性体 ( (+) 体 : 100%ee ) 51.7 mg、式 (1) で表される化合物のラセミ体 449.0 mg を混合し、PhMe 7.50 g に 95℃ で溶解させたときの光学純度は 10.20%ee であった。これを 7 分かけて 60℃ まで冷却後、式 (1) で表される化合物のラセミ体のトルエン溶媒和物 5.2 mg を接種し、40 分かけて 5℃ 以下まで冷却し、同温にて 30 分攪拌した。析出した結晶をろ取し、60℃ で減圧乾燥し、式 (1) で表される化合物のラセミ体のトルエン溶媒和物 ( 実際には、式 (1) で表される化合物の光学活性体 ( (+) 体 ) が少量過剰であったため、光学純度は 5.65%ee であった。 ) を黄色固体として 506.8 mg 得た。また、ろ液を濃縮し、式 (1) で表される化合物の光学活性体 ( (+) 体 ) を黄色残渣として 0.05 g、光学純度 97.96%ee で得た。

【0075】

## 実施例 9 (メタンスルホン酸存在下での優先晶出)

式 (1) で表される化合物のラセミ体 3.00 g ( 4.75 mmol ) に MsOH 300 mg ( 3.12 mmol , 0.66eq. ) を加え、MeOH 15.0g 中で加熱還流 ( 62℃ ) して溶解させた。30 分かけて 50℃ まで冷却した後、式 (1) で表される化合物の光学活性体 10 mg ( (+) 体 : 100%ee ) を加え、1 時間かけて 40℃ まで冷却し、同温で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、MeOH 2 ml で洗浄後、50℃ で減圧乾燥し、式 (1) で表される化合物の光学活性体 ( (+) 体 ) を光学純度 30.62%ee の白色固体として 716.2 mg 得た。一方、14.42 g のろ液中に存在する式 (1) で表される化合物の光学活性体 ( (-) 体 ) は 3.82%ee であった。

【産業上の利用可能性】

【0076】

本発明により、経済的に優れた光学活性エホニジピンの製造法が確立された。

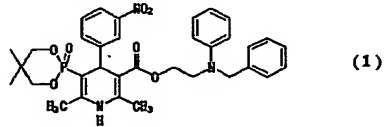
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗高血圧薬、狭心症治療薬として有用な、エホニジピンの光学活性体の効率的な製造方法を提供する。

【解決手段】 式(1)

【化1】



で表される化合物のラセミ体の過飽和溶液に、式(1)で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体の結晶を加えて、結晶を析出させるか、又は、式(1)で表される化合物の、どちらか一方の光学活性体が過剰に存在する過飽和溶液に、過剰に存在する光学活性体の結晶を加えて、結晶を析出させることを特徴とする、式(1)で表される化合物の光学活性体の製造方法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 4 2 7 6 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 3 9 8 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1

氏 名

日産化学工業株式会社